细胞色素 P450 酶的表现遗传学调控及研究进展

张轶雯¹, 方罗¹, 郑小卫¹, 李清林¹, 童莹慧¹, 鲍美华², 黄萍^{1*} (1.浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022; 2.长沙医学院, 长沙 410219)

摘要: 细胞色素 P450(CYPs)家族是体内重要的药物代谢酶,其功能主要是代谢临床药物及外源性物质。长期以来, CYP450 酶的个体间功能活性差异往往被认为是由基因多态性所导致。然而随着研究的日益深入,人们发现基因序列的改变并不能完全解释 CYP450 酶的个体间活性差异。表观遗传学作为研究 DNA 序列未发生变化而基因表达发生可遗传变异的学科,可作为重要研究手段进一步解释 CYP450 酶的个体差异。该学科主要研究内容包括 DNA 甲基化、组蛋白翻译后修饰和 RNA 编辑等。本文就各主要 CYP450 酶的表现遗传学调控研究进行综述并讨论其在药物代谢和临床应用中的意义。

关键词: 细胞色素 P450 酶; 表观遗传学; 调控; 代谢

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2017)02-0293-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.02.031

Study Advance on Epigenetic Regulation of Cytochrome P450 Enzymes

ZHANG Yiwen¹, FANG Luo¹, ZHENG Xiaowei¹, LI Qinglin¹, TONG Yinghui¹, BAO Meihua², HUANG Ping^{1*} (1.Department of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2.Changsha Medical University, Changsha 410219, China)

ABSTRACT: The cytochromes P450 (CYPs) are a family of drug-metabolizing enzymes, which are responsible for the major part of metabolism of clinically important drugs and xenobiotic substances. The high interindividual variability in CYP450 expression and activity is used attributed to gene polymorphism, while it can not explain all the variability. Epigenetics is the study of cellular and physiological phenotypic trait variations that are due to external factors that switch genes on and off and affect how cells read genes. Unlike genetics based on changes to the DNA sequence (the genotype), the changes in gene expression or cellular phenotype, these changes include histone proteins post-translational modification, DNA methylation and miRNAs. In this review, we summary the epigenetic studies on human CYP450, illusion the regulation of epigenetic on expression of these drug-metabolizing enzymes, discuss its significance in drug metabolism and clinical applications clinical practice.

KEY WORDS: CYP450; epigenetics; regulation; metabolism

细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)是体内重要的 I 相代谢酶,主要分布于肝脏、肠道及肾脏等组织器官。其功能主要是将外源性毒物或内源性物质转化为极性衍生物,使其可与 II 相代谢酶或药物转运体结合进行下一步代谢,从而更易于排出体外^[1]。根据各 CYP450 酶的氨基酸序列的相似性,人体内 CYP450 酶家族主要被分为 CYP 1A, 2A, 2B, 2C, 2D, 2E 和 3A 等亚家族。各亚家族在药物代谢中起着不同的作用,包括底物的羟化、磺化和去甲基化等反应。CYP450 酶的数量和活性

直接影响药物在体内的代谢活化与外排^[2]。

表观遗传学是研究 DNA 序列未发生变化而基因表达发生可遗传改变的学科,是遗传学的重要分支学科。其研究内容主要包括 DNA 甲基化、组蛋白翻译后修饰和 RNA 编辑等^[3]。DNA 甲基化主要通过 DNA 甲基化转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT)将基因序列 CpG 岛上的胞嘧啶 5'位甲基化为 5-甲基胞嘧啶,从而影响基因表达。染色体的多级折叠需要 DNA 与组蛋白 (H2A、H2B、H3 和 H4)相结合,组蛋白在进化中

基金项目: 国家自然科学基金(81503165); 浙江省中医药科技计划项目(2015ZA038)

作者简介: 张轶雯,女,博士,主管药师 Tel: (0571)88122440
药师 Tel: (0571)88122438 E-mail: huangpwly@sina.com

E-mail: zjzyw2003@163.com *通信作者: 黄萍,女,博士,主任

是保守的,但其翻译后会发生一系列修饰,包括乙酰化、甲基化、泛素化和磷酸化等。此修饰作用为其他蛋白与 DNA 结合产生协同或拮抗效应,从而发挥转录调控作用。RNA 编辑是指在 mRNA 水平上改变遗传信息的过程,其中功能性非编码 RNA 在该过程中发挥重要的作用,包括长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)和短链非编码 RNA(microRNA, miRNA)^[4]。近年来,表观遗传学在疾病进展与治疗中的意义逐渐成为研究热点,CYP450 作为主要的代谢酶,其活性受到表观遗传调控,将对药物与内源性物质的代谢与活化产生影响。本文将分别对各主要 CYP450 酶的表观遗传学调控进行综述,并讨论其在药物代谢和临床应用中的意义。

1 CYP1A1

CYP1A1 主要分布在肝外,其生物学功能是参与多环芳烃致突变中间体的生物激活及解毒代谢。研究表明,CYP1A1 的表观遗传变化在前列腺癌中具有重要意义^[5]。DNA 甲基化抑制剂 5-氮杂胞苷(5-aza-CdR)可增加人前列腺癌 LNCaP 细胞系中由 TCDD 所诱导的 CYP1A1 转录水平表达,而在人前列腺正常细胞系 PWR-1E 和 RWPE-1 中则无此现象。进一步研究其机制发现,LNCaP 细胞系中 CYP1A1 基因启动子区呈高甲基化,可以阻止芳香烃受体复合物与二噁英反应元件(dioxin response element, DRE)的结合从而抑制 TCDD 对 CYP1A1 的诱导作用。同时,在组织水平观察到 CYP1A1 的高甲基化仅发生在前列腺癌组织的 DNA 中。上述结果提示,CYP1A1 的高甲基化水平与前列腺癌风险相关,且当机体暴露于如二噁英等致癌物质时,高甲基化水平的 CYP1A1 更难将其代谢,从而导致毒性蓄积。另一项研究表明,烟草可显著升高胎盘中 CYP1A1 的表达水平,为解释这一现象,研究者对 CYP1A1 启动子区 CpG 位点的甲基化水平进行检测,发现吸烟者较不吸烟者显著降低^[6]。同时,有报道在小鼠体内证实 CYP1A1 的甲基化与性别相关^[7],检测不同性别小鼠 CYP1A1 启动子区-873~-566 位发现 CpG 岛甲基化数目与位置存在区别,从而使 CYP1A1 表达量存在差异。这一结果可部分解释性别所造成疾病易感性以及药效的差异,为流行病学及药物的

开发提供一定的依据。

2 CYP1A2

CYP1A2 是 CYP1 亚家族主要的代谢酶,约占肝脏中 CYP450 酶总量的 18%,代谢包括咖啡因、氯氮平、丙咪嗪和茶碱在内的多种药物,负责多种前诱变剂、环境或饮食来源中致癌物的代谢活化,并可由配体与芳香烃受体结合所诱导^[8]。Park 等^[9]发现,肝细胞在从干细胞发育的过程中甲基转移酶会被抑制,使 CYP1A2 的 CpG 岛去甲基化,从而上调其表达。进一步研究证实,CYP1A2 肝内的表达上调与其第二外显子中的 17 个 CpG 岛甲基化程度密切相关。除甲基化调控外,Swart 等^[10]对 CYP1A2 的 3'-UTR 区进行 miRNA 结合位点预测,发现其可被 miR-542-3p、miR-143、miR-650 等在肝脏中具有功能性表达的 miRNA 调控。此外,组蛋白去乙酰化也被证实是 CYP1A2 调控的重要机制之一。最初在大鼠肝细胞中发现组蛋白乙酰化可增加 TCDD 诱导的 CYP1A2 表达^[11]。随后,Nakajima 等^[12]在 MCF-7 和 HELA 细胞中,加入组蛋白去乙酰化抑制剂后发现 CYP1A2 的 mRNA 水平明显升高。上述结果证实,CYP1A2 除了基因型具有多样性外,还可被表观遗传学广泛调控,为其功能具有较大个体化差异这一现象提供了理论依据。

3 CYP2A6

CYP2A6 主要表达于肝脏,约占肝脏 CYP450 酶总量的 5%~10%,参与香豆素和尼古丁等化合物的代谢,与吸烟的致癌风险相关^[13-14]。该基因个体间活性差异较大,最初认为是基因型不同所引起的。然而,即使在基因型相同的野生型人群中,CYP2A6 活性也存在较大的变异,提示 CYP2A6 活性差异除基因型外仍存在其他影响因素^[15-16]。Nakano 等^[17]在 HEK293 细胞中通过荧光报告基因实验发现,CYP2A6 基因 3'-UTR 区存在 miR-126 结合位点,过表达 miR-126 后可显著抑制其 mRNA 和蛋白表达水平。同时,其催化经典底物香豆素 7'-位羟化活性也被抑制。此外,miR-130b 也可以抑制 CYP2A6 的表达与活性^[18]。同时,在人肝细胞中证实组蛋白乙酰化可上调 CYP2A6 表达,通过 Hsp-70 相互作用蛋白(Hsp70-interacting protein, CHIP)实验证明,CYP2A6 近端启动子的染色质组

蛋白 H4 乙酰化增加了 HNF4 α 与 HNF4-RE 结合, 从而增加地塞米松诱导的 CYP2A6 表达上调^[19]。提示 CYP2A6 的转录后翻译对其功能活性具有重要影响。

4 CYP1B1

CYP1B1 主要表达于肝外组织, 主要参与类固醇类物质的代谢, 如视黄醇、褪黑激素以及 4'-羟基雌二醇等, 且该基因被证明与青光眼、子宫内膜癌和前列腺癌等疾病的发生率相关, 并在肿瘤组织中高表达^[20-21]。目前研究发现, CYP1B1 表观遗传学调控较为复杂, 在不同肿瘤组织中存在差异。CYP1B1 在乳腺癌细胞 MCF-7 细胞中可被二噁英诱导, 但肝癌细胞 HepG2 中则无此现象。该现象被证实与 CYP1B1 启动子区甲基化相关, MCF-7 细胞中二噁英可结合到芳香烃受体, 而 HepG2 细胞中此段区域 CpG 岛高度甲基化使得芳香烃受体不能被结合, 下游的 CYP1B1 不能被转录激活。如使用甲基化抑制剂 5-氮杂胞苷处理 HepG2 细胞后, 则二噁英对 CYP1B1 的诱导作用恢复^[22]。此外, CYP1B1 的 3'-非翻译区存在 miR-27b 的调控靶点, 在 miR-27b 表达水平不同的细胞系中, CYP1B1 表达与 miR-27b 水平呈负相关^[23]。同时, 在乳腺癌组织中观察到 miR-27b 的表达水平下降可伴随 CYP1B1 表达水平升高^[24]。在结直肠癌组织中, 炎症因子 IL-6 可显著诱导 CYP1B1 表达, 其机制与 miR-27b 调控甲基化转移酶 DNMT1 的磷酸化从而改变 CYP1B1 的甲基化程度有关^[25]。此外, 组蛋白 H3、H4 的乙酰化也是 CYP1B1 表观遗传学调控途径之一。

5 CYP2C9

CYP2C9 是肝内主要的代谢酶之一, 涉及多种治疗指数狭窄药物的代谢, 如苯妥英钠和华法林。CYP2C9 的表达及活性与此类药物的疗效和不良反应的发生密切相关, 在临床实践中具有重要意义。表观遗传学研究显示, miRNA 对 CYP2C9 表达和活性具有重要影响, 该基因 3'-非翻译区存在 miRNA 的调控靶点, 可与多个 miRNA 结合。在 miR-130b 阴性的细胞中, CYP2C9 功能活性可升高近 30%, 且高表达 miR-130b 可显著降低 CYP2C9 的表达^[18]。同时, miR-21 与 miR-34a 也可影响 CYP2C9 表达。此外, 翻译后磷酸化修饰

也是调节 CYP2C9 功能活性的重要表观遗传学途径之一^[26]。

6 CYP2D6

CYP2D6 在肝中表达水平较低, 仅占肝中 CYP 酶蛋白总量的 2%~4%, 但其在药物代谢中具有重要意义, 参与了临床约 25%~30%药物的代谢, 如 β -受体阻断剂、抗抑郁药物和抗肿瘤药物等。其中, 已被证实 CYP2D6 可将他莫昔芬代谢为活性代谢产物 4'-羟基他莫昔芬, 其活性与抗肿瘤疗效相关。已有研究证实除性别、年龄外, 吸烟可显著影响 CYP2D6 的甲基化水平, 且各个基因型的甲基化程度也存在差异, 弱代谢型的甲基化程度高于强代谢型^[27]。该研究结果提示吸烟可改变甲基化水平, 从而影响抗肿瘤药物的活性与疗效。进一步研究发现^[28], CYP2D6 启动子区存在大量 CpG 岛, 同时其组蛋白 H3K27me3 也可发生甲基化改变。此外, 有研究对 CYP2D6 可能存在的 mi-RNA 结合位点进行预测, 并观察 mi-RNA 对其表达的调控作用。结果显示, 暂未发现 CYP2D6 的表达与 mi-RNA 调控相关。甲基化调控可能是 CYP2D6 基因最为重要的表观遗传学调控途径。

7 CYP2E1

CYP2E1 约占肝 CYP 总量的 7%, 主要参与多种前体毒性物质和致癌物质的代谢与生物激活。已有研究显示, 在胰岛素介导的 CYP2E1 调节通路中, miR-132、miR-212 可直接与 CYP2E1 的 3'-UTR 区结合降低其 mRNA 水平的表达, 也通过参与 PI3-K、Akt 和 mTOR 信号通路调控 CYP2E1 表达, 此类调节作用可能与肝脏代谢和疾病的发生发展相关^[29]。除了表达水平的调控, 一些 miRNA 可在功能活性水平对 CYP2E1 进行调节, miR-223 可通过调节细胞色素 b5 进而影响 CYP2E1 对经典底物氯唑沙宗的 6 位羟化代谢活性^[30]。

8 CYP3A4

CYP3A4 主要表达于肝脏与肠道, 约占人肝脏 CYP 酶总量的 30%, 参与代谢临床 50%的药物, 是体内最重要的药物代谢酶。其个体间活性差异可导致某些药物清除率相差 20 倍, 因此, 明确 CYP3A4 的遗传学与表观遗传学在临床实践中具有重要意义。目前对 CYP3A4 相关的表观遗传学研究相对较多, 已发现甲基化、miRNA、组蛋白

乙酰化和翻译后修饰均可直接或间接调控 CYP3A4 的表达。miR-223 可通过显著降低 CYP3A4 对睾酮 6 β 位羟化的催化活性^[30]。同时, 已证实 CYP3A4 上游调控基因 PXR(如 3'-UTR 区存在 rs1054190T 等位基因) 突变将会影响 miR-148a 结合, 从而增加 CYP3A4 的表达^[31]。且 PXR 启动子区的甲基化也可影响 CYP3A4 的 mRNA 表达水平^[32]。此外, 组蛋白甲基转移酶 PRMT1 参与了 PXR 基因的 H4R3 甲基化与组蛋白 H4 乙酰化调控, 进而使 CYP3A4 转录激活。泛素化作为翻译后修饰手段也在 CYP3A4 蛋白表达中起到了关键作用, 其中糖蛋白-78(glycoprotein-78, gp-78)和 CHIP 在 E3 连接酶介导的 CYP3A4 泛素化过程中具有重要意义^[33]。当 gp-78 和 Hsp-70 相互作用蛋白表达增高时, CYP3A4 蛋白含量减少, 提示可能引起 CYP3A4 活性改变进而引起临床药物的疗效或毒性改变。

9 结语

CYP450 酶家族作为重要的药物代谢酶, 其个体间活性差异直接影响了治疗药物的疗效与毒性, 因而受到了广泛关注。长期以来, 基因序列的改变被认为是 CYP450 酶个体间活性差异的关键因素。然而, 随着研究的日益深入, 人们发现基因序列的改变并不能完全解释 CYP450 酶的个体间活性差异, 甚至某些相同基因型的人群对药物代谢的能力也不尽相同。因此, 表观遗传学的观点逐渐受到了重视。本文总结了 CYP450 家族中主要亚型的表观遗传学研究进展, 目前研究相对集中于 miRNA 调控(表 1)与启动子区 CpG 岛甲基化对 CYP450 酶表达及活性的改变, 其他表观遗传学调控途径有待进一步研究阐明。

表 1 CYP450 酶调控相关 mi-RNA

Tab. 1 Regulate related miRNAs of CYP450 enzymes

名称	mi-RNA 调控
CYP1A1	-
CYP1A2	miR-542-3p, miR-143, miR-650
CYP2A6	miR-126, miR-130b
CYP1B1	miR-27b
CYP2C9	miR-130b, miR-21, miR-34a
CYP2D6	-
CYP2E1	miR-132, miR-212, miR-223
CYP3A4	miR-223, miR-148a

综上所述, CYP450 酶的表观遗传学调控研究已覆盖了其家族内的多个重要亚家族, 但仍有大量的 CYP450 酶暂未见报道, 或仅研究了部分表观遗传学调控机制。同时, 由于 CYP450 家族多受核受体调控, 且其功能与 CYP450 唯一的电子供体 CYP450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR) 密切相关。因此, 在研究 CYP450 表观遗传学变化的同时对上述基因也需进行更深入的研究, 以期更好地阐明 CYP450 酶活性变化。随着生物信息学与分子生物技术的发展, 表观遗传学将作为 CYP450 酶研究的重要分支, 从药物代谢角度对临床实践提供理论依据和支持。

REFERENCES

- [1] TOLSON A H, WANG H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(13): 1238-1249.
- [2] 张铁雯, 鲍美华, 周丽华, 等. 孕甾烷 X 受体在药物代谢中的作用及研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(10): 1169-1174.
- [3] WOLFFE A P, MATZKE M A. Epigenetics: regulation through repression [J]. *Science*, 1999, 286(5439): 481-486.
- [4] EGGER G, LIANG G, APARICIO A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy [J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 457-463.
- [5] OKINO S T, POOKOT D, LI L C, et al. Epigenetic inactivation of the dioxin-responsive cytochrome P4501A1 gene in human prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7420-7428.
- [6] SUTER M, ABRAMOVICI A, SHOWALTER L, et al. In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression [J]. *Metabolism*, 2010, 59(10): 1481-1490.
- [7] PENALOZA C G, ESTEVEZ B, HAN D M, et al. Sex-dependent regulation of cytochrome P450 family members Cyp1a1, Cyp2e1, and Cyp7b1 by methylation of DNA [J]. *FASEB J*, 2014, 28(2): 966-977.
- [8] BROWN C M, REISFELD B, MAYENO A N. Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates [J]. *Drug Metab Rev*, 2008, 40(1): 1-100.
- [9] PARK H J, CHOI Y J, KIM J W, et al. Differences in the epigenetic regulation of cytochrome P450 genes between human embryonic stem cell-derived hepatocytes and primary hepatocytes [J]. *PLOS One*, 2015, 10(7): e0132992.
- [10] SWART M, DANDARA C. Genetic variation in the 3'-UTR of CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, NR112, and UGT2B7: potential effects on regulation by microRNA and pharmacogenomics relevance [J]. *Front Genet*, 2014(5): 167.
- [11] XU L, RUH T S, RUH M F. Effect of the histone deacetylase inhibitor trichostatin A on the responsiveness of rat hepatocytes to dioxin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53(7): 951-957.
- [12] NAKAJIMA M, IWANARI M, YOKOI T. Effects of histone deacetylation and DNA methylation on the constitutive and

- TCDD-inducible expressions of the human CYP1 family in MCF-7 and HeLa cells [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 144(2): 247-256.
- [13] MWENIFUMBO J C, TYNDALE R F. Genetic variability in CYP2A6 and the pharmacokinetics of nicotine [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(10): 1385-402.
- [14] ROSSINI A, DE ALMEIDA SIMAO T, ALBANO R M, et al. CYP2A6 polymorphisms and risk for tobacco-related cancers [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(11): 1737-1752.
- [15] STRASSER A A, MALAIYANDI V, HOFFMANN E, et al. An association of CYP2A6 genotype and smoking topography [J]. *Nicotine Tob Res*, 2007, 9(4): 511-518.
- [16] NAKAJIMA M. Smoking behavior and related cancers: the role of CYP2A6 polymorphisms [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2007, 9(6): 538-544.
- [17] NAKANO M, FUKUSHIMA Y, YOKOTA S, et al. CYP2A7 pseudogene transcript affects CYP2A6 expression in human liver by acting as a decoy for miR-126 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(5): 703-712.
- [18] RIEGER J K, REUTTER S, HOFMANN U, et al. Inflammation-associated microRNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(6): 884-888.
- [19] ONICA T, NICHOLS K, LARIN M, et al. Dexamethasone-mediated up-regulation of human CYP2A6 involves the glucocorticoid receptor and increased binding of hepatic nuclear factor 4 alpha to the proximal promoter [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(2): 451-460.
- [20] RODRIGUEZ-ANTONA C, INGELMAN-SUNDBERG M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer [J]. *Oncogene*, 2006, 25(11): 1679-1691.
- [21] VASILIOU V, GONZALEZ F J. Role of CYP1B1 in glaucoma [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48(1): 333-358.
- [22] BEEDANAGARI S R, TAYLOR R T, BUI P, et al. Role of epigenetic mechanisms in differential regulation of the dioxin-inducible human CYP1A1 and CYP1B1 genes [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(4): 608-616.
- [23] TSUCHIYA Y, NAKAJIMA M, TAKAGI S, et al. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9090-9098.
- [24] HABANO W, GAMO T, SUGAI T, et al. CYP1B1, but not CYP1A1, is downregulated by promoter methylation in colorectal cancers [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(4): 1085-1091.
- [25] PATEL S A, BHAMBRA U, CHARALAMBOUS M P, et al. Interleukin-6 mediated upregulation of CYP1B1 and CYP2E1 in colorectal cancer involves DNA methylation, miR27b and STAT3 [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(12): 2287-2296.
- [26] REDLICH G, ZANGER U M, RIEDMAIER S, et al. Distinction between human cytochrome P450 (CYP) isoforms and identification of new phosphorylation sites by mass spectrometry [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(11): 4678-4688.
- [27] TIILI E M, ANTIKAINEN M S, MITIUSHKINA N V, et al. Effect of genotype and methylation of CYP2D6 on smoking behavior [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2015, 25(11): 531-540.
- [28] PARK H J, CHOI Y J, KIM J W, et al. Differences in the epigenetic regulation of cytochrome P450 genes between human embryonic stem cell-derived hepatocytes and primary hepatocytes [J]. *PLOS One*. 2015, 10(7): e0132992.
- [29] SHUKLA U, TUMMA N, GRATSCHE T, et al. Insights into insulin-mediated regulation of CYP2E1: miR-132/-212 targeting of CYP2E1 and role of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt (protein kinase B), mammalian target of rapamycin signaling in regulating miR-132/-212 and miR-122/-181a expression in primary cultured rat hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(10): 1769-1777.
- [30] TAKAHASHI K, ODA Y, TOYODA Y, et al. Regulation of cytochrome b5 expression by miR-223 in human liver: effects on cytochrome P450 activities [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(3): 780-794.
- [31] TAKAGI S, NAKAJIMA M, MOHRI T, et al. Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by micro-RNA affects the expression of cytochrome P450 3A4 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(15): 9674-9680.
- [32] XIE Y, KE S, OUYANG N, et al. Epigenetic regulation of transcriptional activity of pregnane X receptor by protein arginine methyltransferase 1 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(14): 9199-9205.
- [33] PEER C J, SISSUNG T M, FIGG W D. CHIP and gp78-mediated ubiquitination of CYP3A4: Implications for the pharmacology of anticancer agents [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(6): 549-551.

收稿日期: 2016-06-29